



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2018

Eisenmangel bei Sportlern - neue Empfehlungen zur Abklärung und Therapie

Quadri, A ; Gojanovic, B ; Noack, P ; Brunner, S ; Huber, A ; Kriemler, Susi

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-160520>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Quadri, A; Gojanovic, B; Noack, P; Brunner, S; Huber, A; Kriemler, Susi (2018). Eisenmangel bei Sportlern - neue Empfehlungen zur Abklärung und Therapie. *Swiss Sports Exercise Medicine*, 66(2):6-16.

Eisenmangel bei Sportlern – Neue Empfehlungen zur Abklärung und Therapie

Quadri A¹, Gojanovic B^{2,3}, Noack P⁴, Brunner S⁵, Huber A⁵, Kriemler S¹

¹ Institut für Epidemiologie, Biostatistik und Prävention, Universität Zürich, Zürich

² La Tour Sport Medicine SOMC, Hôpital de La Tour, 1217 Meyrin, Switzerland

³ Département de l'Appareil Locomoteur (DAL), CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, Switzerland

⁴ Zentrum für Medizin und Sport beim Hotel Säntispark, Swiss Olympic Medical Center Abtwil

⁵ Institut für Labormedizin, Kantonsspital Aarau, Aarau

Zusammenfassung

Hintergrund: Sportler gelten als Risikopopulation für einen Eisenmangel aufgrund der Auswirkung auf die körperliche Leistungsfähigkeit und von häufig vorhandenen Risikofaktoren wie einer restriktiven Ernährung oder trainings-induzierten Entzündungszuständen. Die Diagnose ist vor allem bei Sportlern wegen fehlenden oder unspezifischen Symptomen und der üblichen laborchemischen Abklärung mittels Ferritin nicht immer zuverlässig. Ziel dieser Arbeit war deshalb, die Eisenmangeldiagnostik mittels Zink Protoporphyrin (ZnPP) oder löslichem Transferrinrezeptor (sTfR) zu ergänzen, um herauszufinden, ob diese Parameter in der Routine der Eisenmangel-Diagnostik bei Sportlern hilfreich, ja sogar notwendig sind.

Methode: 603 Athleten mit einer Swiss Olympic Karte wurde anlässlich ihrer sportmedizinischen Untersuchung Blut entnommen. Dazu füllten sie einen Fragebogen zur Erfassung von möglichen Prädiktoren aus. Anhand von ZnPP oder sTfR wurden die Athleten in 3 Eisenmangelstadien eingeteilt: 1. Speichereisenmangel, 2. Funktioneller Eisenmangel (NAID) und 3. Eisenmangelanämie eingeteilt. Mittels alters- und geschlechtsadaptierter Cutoffs von Ferritin und Hämoglobin (Hb) wurde ein Speichereisenmangel (Stadium I) oder eine Eisenmangelanämie (IDA Stadium III) diagnostiziert. ZnPP >75 mmol/mol und sTfR >1.55 mg/ml galten als Indikatoren für eine eisendefiziente Erythropoese (Stadium II). **Resultate:** 19% der Athleten wiesen ein zu tiefes Ferritin auf, während 16% oder 15% mittels ZnPP oder sTfR einen NAID aufwiesen. 5–6% der Athleten zeigten einen NAID mit normwertigen Ferritin-Werten («falsch negative»), während bei 14% zu tiefe Ferritinwerte bei normalem ZnPP und sTfR zu finden waren («falsch positive»). 3% der Athleten zeigten eine Eisenmangelanämie. Weibliches Geschlecht und jüngeres Alter (<18 Jahren), nicht aber Eisenmangelsymptome oder eine Eisensubstitution zeigten sich als Prädiktoren eines klinisch relevanten Eisenmangel-Stadiums (Stadium II–III).

Konsequenz: Die Zuhilfenahme von ZnPP oder sTfR in der Eisenmangeldiagnostik ermöglicht eine präzisere Diagnose eines klinisch relevanten Eisenmangels, vor allem bei Sportlern, die aufgrund trainings-bedingten Entzündungszuständen oft falsch normale Ferritin-Werte haben. Sportler mit NAID oder IDA (erhöhte ZnPP/sTfR-Werte und/oder tiefes Hb) sollten unabhängig des Ferritins mit oralem Eisen substituiert werden.

Schlüsselwörter: Ferritin, Zink-Protoporphyrin, löslicher Transferrin-Rezeptor, Athleten

Abstract

Background: Iron deficiency (ID), worldwide a common affection is associated with reduced performance, fatigue and increased risk for infections. Athletes are a risk-population due to a higher prevalence of restrictive diets or exercise-induced inflammation. Particularly in athletes, the diagnosis of ID based on unspecific symptoms or routine laboratory diagnostics with ferritin is not always reliable. The goal of this study was therefore to discover if a new diagnostic approach adding zinc protoporphyrin (ZnPP) or soluble transferrin receptor (sTfR) in the routine assessment of ID in athletes is helpful or even necessary.

Methods: 603 competitive Swiss athletes were assessed during their annual pre-participation examination. A standardized questionnaire was used to gather information about potential predictors like age, gender, BMI, vegetarian diet, ID symptoms and iron substitution. Based on ZnPP or sTfR we divided the athletes in 3 ID-stages: 1. Storage ID, 2. Non-anemic ID (NAID), 3. ID anemia (IDA). Storage ID (Stage I) or a IDA (Stage III) was diagnosed based on gender- and age-adjusted ferritin and hemoglobin values. ZnPP-values > 75 mmol/mol heme and sTfR-values > 1.55 mg/ml were chosen as indicators for an iron-deficient erythropoiesis (NAID, Stage II).

Results: 19% of the athletes presented low ferritin-values, 16% or 15% showed a NAID based on ZnPP or sTfR. 5–6% presented a NAID with normal ferritin-values (“false negative”) and 14% showed low ferritin-values, but normal ZnPP and sTfR (“false positive”). 3% of the athletes had an IDA. Female sex and young age (<18 years), but not the presence of ID symptoms or iron substitution were significant predictors for a clinically relevant ID (Stage II–III).

Implication: Adding ZnPP or sTfR in the diagnosis of the clinically important NAID approach of ID in athletes lead to a more precise diagnosis of an ID of clinical importance. This is of importance especially in athletes who often present with falsely normal ferritin values due to exercise-induced inflammation. Athletes with NAID or IDA (high ZnPP/sTfR values and/or low hemoglobin) should obtain an oral iron substitution, independently of ferritin values. This approach should, however, be verified in a longitudinal study, ideally by a randomized and placebo-controlled trial.

Keywords: ferritin, zinc protoporphyrin, soluble transferrin receptor, athletes, ZnPP, sTfR

Einführung

Eisenmangel (ID, «Iron deficiency») ist weltweit eine häufige Diagnose, insbesondere bei Frauen im gebärfähigen Alter und bei Jugendlichen [1]. Eine Studie aus der Schweiz zeigte eine Eisenmangel-Prävalenz von 22.7% bei Frauen im gebärfähigen Alter, von 7.2% bei männlichen Militärrekruten, während eine Eisenmangelanämie bei 2.2% der Frauen und 0.1% der Männer zu finden war [2–3]. Bei Athleten ist die Prävalenz höher, vor allem bei Sportlerinnen und in Ausdauer-Sportarten, bei denen Häufigkeiten bis zu 52% beschrieben sind [4–8]. Die Mechanismen des Eisenmangels bei Sportlern wurden in den letzten Jahren in mehreren Studien untersucht; die Ursachen reichen von einer nutritiv ungenügenden Zufuhr, über einen vermehrten Eisenbedarf oder Eisenverlust (gastrointestinal oder bei mechanischer Überlastung) bis zu einer mangelnden Eisenabsorption bei akuter Hepcidin-Ausschüttung im Rahmen von intensiven Trainingsperioden [4,9–11]. Ein Eisenmangel auch ohne Anämie muss richtig diagnostiziert werden, da er bei Sportlern zu einer Einschränkung des Sauerstofftransportes, einer Limitierung von vielen enzymatischen Prozessen speziell in der Energiebereitstellung, und demzufolge zu einer eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit [12–14], aber auch zu psychischer Einschränkung mit ausgeprägter Müdigkeit führen kann [15].

Bei der Analyse des Eisenmetabolismus ist es hilfreich, den Eisenmangel in drei Stadien einzuteilen, nämlich in Speichereisenmangel («Storage ID», Stadium I), funktioneller Eisenmangel («non anemic ID», NAID, Stadium II) und Eisenmangelanämie («ID Anemia», IDA, Stadium III) [16,17].

Die Diagnose des ID ist aber weder einfach noch klar, da ideale Laborparameter fehlen, die dem Arzt eine klare Ent-

scheidungsgrundlage zur Differenzierung zwischen «behandeln oder nicht behandeln» offerieren. Die korrekte Diagnose eines zu behandelnden IDs, insbesondere des IDs ohne Anämie, kann jedoch durch Zuhilfenahme von verschiedenen Labor-Parametern getroffen werden.

In der Routine-Diagnostik wird ein Eisenmangel lediglich anhand von Ferritin und Hämoglobin (Hb) erfasst, ein Vorgehen, das mit einer tiefen Sensitivität und Spezifität einhergeht. Ferritin ist ein Akutphasenprotein und kann bei Entzündungszuständen falsch erhöht sein. Da Sportler bereits durch ein intensives Training einen Entzündungszustand zeigen können [18,19], kann es zu falsch normalen Ferritinwerten kommen und die Sportler werden in diesem Fall zu Unrecht nicht behandelt. Obwohl die gleichzeitige Bestimmung von CRP hilfreich ist, haben Ferritin und CRP unterschiedlich lange Halbwertszeiten (CRP ca. 2 Tage, Ferritin 1 Woche) [20,21], sodass auch ein normaler CRP-Wert den Ferritin-Wert nicht endgültig verwertbar macht. Generell zeigt ein tiefer Ferritin-Wert lediglich, dass die Eisenspeicher (Makrophagen, Leber) mit wenig Eisen beladen sind [22]. Tiefe Ferritinwerte implizieren aber nicht, dass die Erythropoese und somit die eigentliche Funktion beeinträchtigt ist [23–25]. Ferritin ist unwiderruflich in allen Eisenmangelzuständen erniedrigt, aber es besteht ein fließender Übergang von lediglich «leeren Eisenspeichern» zum klinisch relevanten ID ohne Anämie, und schlussendlich bis zur eigentlichen Eisenmangelanämie. Die Messung von Ferritin als einzigen Parameter zur Diagnose eines klinisch relevanten ID bei Sportlern ist deshalb nicht ausreichend zuverlässig. Ein normales Hämoglobin mit tiefem Ferritin kann nicht differenzieren zwischen einem klinisch relevanten Eisenmangel oder einfach klinisch «harmlosen» leeren Eisenspeichern ohne Funktionseinschränkung. Somit besteht die Gefahr einer

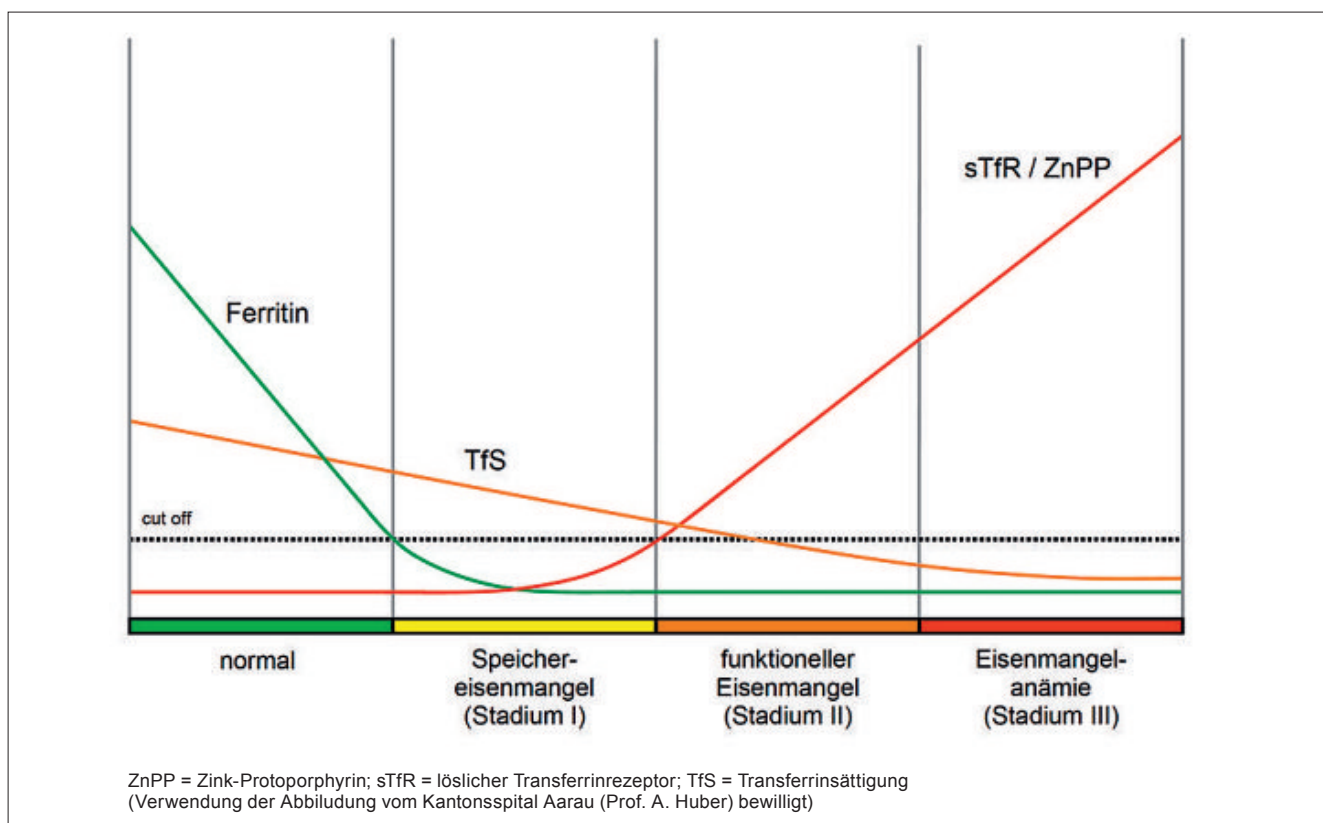


Abbildung 1: Verlauf der Laborparameter bei Progression der ID

Eisen-Übersubstitution. Andererseits können bei Athleten mit starkem klinischem Verdacht auf ID ein normales Ferritin- und Hb einen ID weder eindeutig ausschliessen noch bestätigen. Somit besteht in diesem Fall die Gefahr einer Eisen-Untersubstitution.

Alters- und geschlechtsadaptierte Ferritin- und Hämoglobinwerte können das erste und das letzte Stadium des ID gut darstellen. Zink-Protoporphyrin (ZnPP) und der lösliche Transferrinrezeptor (sTfR, «soluble transferrin receptor») liefern wichtige zusätzliche Informationen über den NAID (Stadium II). Ist das Eisenangebot im Knochenmark insuffizient und somit die Erythropoese eingeschränkt, werden Zink-Moleküle statt Eisen-Moleküle in den Protoporphyrin-Ring eingebaut, und ZnPP kann im Blut gemessen werden [26]. Erhöhte ZnPP-Werte sind deshalb spezifisch für eine eingeschränkte Erythropoese [16,27–31]. Eine sTfR-Erhöhung widerspiegelt einen erhöhten Eisenbedarf in den Geweben, da der Transferrinrezeptor in diesem Zustand vermehrt produziert wird und als Abbauprodukt im Blut gemessen werden kann [32]. Somit ist auch sTfR für die Diagnose eines klinisch relevanten Eisenmangels in der Diagnose eines ID ohne Anämie einsetzbar [18,33,34].

	ZnPP	sTfR
Eisenmangel	Ja	Ja
Eisendefiziente Erythropoese	Ja	Ja
Akute Entzündung	Nein	Nein
Chronische Entzündung	Ja	Nein
Blei-Toxizität	Ja	Nein
Polycythemia vera	Ja	Ja
Hämochromatose	Nein	Nein
Schwangerschaft	möglich	möglich
Hämoglobinopathien	möglich	möglich
Nierenpathologien	möglich	möglich
Neugeborene	möglich	möglich
«Low grade chronic inflammation from intense training sessions»	Ja	Nein
ZnPP = Zink-Protoporphyrin; sTfR = löslicher Transferrinrezeptor		

Tabelle 1: Einflussfaktoren auf ZnPP und sTfR

Tabelle 1 zeigt mögliche Einflussfaktoren von ZnPP und sTfR [35]. Beide sind nicht beeinflusst von einer akuten Entzündung und können deshalb in der Diagnostik des ID bei Sportlern eingesetzt werden. Eine wichtige Charakteristik dieser Parameter, nämlich die unterschiedliche Halbwertszeit, wurde bisher in der Literatur vernachlässigt. Deshalb sind die Korrelationen zwischen ZnPP bzw. sTfR und Ferritin tief und wenig aussagekräftig, denn die verschiedenen Parameter weisen eine unterschiedliche Sensitivität bezüglich der Anpassungsgeschwindigkeit auf Änderungen im Eisenmetabolismus auf [16].

Ein zusätzlich wichtiger Parameter in der Darstellung des Eisenmetabolismus ist Hepcidin, ein Schlüssel-Protein, das die Eisenabsorption im Darm und die Ausschüttung von Eisen aus dem retikuloendothelialen System (RES) reguliert, indem die Expression von Ferroportin von Hepcidin blockiert wird [36]. Als Akutphaseprotein gilt Hepcidin auch als mögliche Ursache des Eisenmangels bei Sportlern, da akute Hepcidin-Bursts, durch intensives Training ausgelöst, die Eisen-Verwertung einschränken kann [10,11,17,37,38].

Ziel dieser Studie war deshalb, den Eisenstatus einer grossen Population von Schweizer Sportlern mittels Bestimmung der konventionellen Methode (Hb, Ferritin) aber auch mithilfe weiterer laborchemischen Parameter (ZnPP, sTfR, Hepcidin, CRP) zu analysieren und die verschiedenen Kombinationen zu vergleichen. Somit versuchten wir die Frage zu beantworten, ob der Einsatz weiterer Labor-Parameter für eine genauere Diagnose des ID bei Sportlern hilfreich oder sogar notwendig ist.

Methoden

Setting/Population

Die Studie analysierte Labordaten von 655 Swiss Olympic Athleten, entsprechend 3.3% von 20077 aktiven Besitzern einer Swiss Olympic Card [Swiss Olympic Card List 2010, Swiss Olympic Talents Report 2014], welche während der routinemässig durchgeführten sportmedizinischen Untersuchung über 1 Jahr (05/2014–06/2015) entnommen wurden. Die Athleten wurden von Ärzten eines Swiss Medical Center oder einer Base untersucht. Die Blutentnahme und ärztliche Untersuchung wird einmal pro Jahr von Swiss Olympic ge-

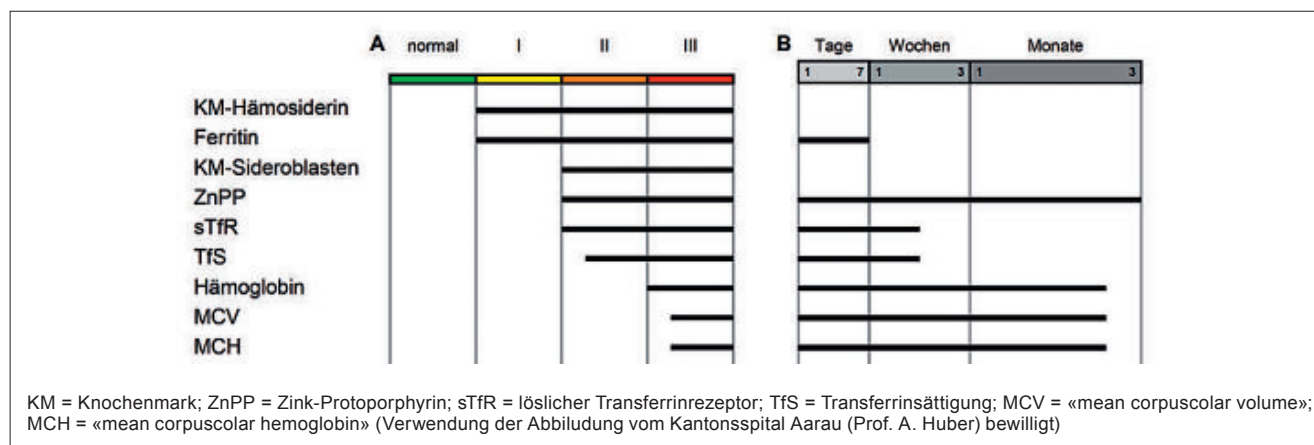


Abbildung 2: Laborparameter der ID-Diagnostik: **A** Diagnostische Sensitivität in den ID-Stadien. **B** Halbwertszeiten der verschiedenen Laborparameter

fordert und finanziell unterstützt. 24 der 39 (62%) Swiss Olympic Bases und Centers nahmen an der Studie teil. Zusätzlich füllten die Athleten einen Fragebogen aus. Die ausgefüllten Fragebogen und Blutproben wurden ans Zentrallabor des Kantonsspitals Aarau geschickt, wo das Blut analysiert und die Fragebogen verarbeitet wurden. Die verarbeiteten Resultate wurden uns dann in vollständig anonymer Form übergeben, und anschliessend von uns digitalisiert, kodiert und wo notwendig kategorisiert. Die Athleten gaben ihre schriftliche Zustimmung, dass ihre Blutproben und Angaben im Fragebogen für wissenschaftliche Zwecke analysiert werden durften. Hiermit war die ethische Zustimmung durch die Teilnehmer gegeben.

Laboranalysen, Untersuchung und Fragebogen

Die Cutoffs der Eisenparameter für die Einteilung des Eisenmangels in die drei Stadien sind in der Literatur kontrovers. Tabelle 2 zeigt die von uns gewählten Cutoffs. Die WHO definiert ein Ferritin von $<15\mu\text{g/l}$ als hochspezifisch für leere Eisenspeicher [22]; weltweit wird jedoch ein Spiegel von $<30\mu\text{g/l}$ als Wert für ungenügende Eisenspeicher bei Erwachsenen, <20 für 12–15-Jährige, und <15 für Jüngere akzeptiert [17,23]. Die Hb-Cutoffs wurden für Alter und Geschlecht adaptiert. Basierend auf einem grossen heterogenen Kollektiv wurde herausgefunden, dass ZnPP-Werte von $>75\text{ mmol/mol Häm}$ bzw. sTfR-Werte $>1.55\text{ mg/ml}$ spezifisch für eine eisendefiziente Erythropoese sind [23,39]. ZnPP wurde photometrisch in Erythrozyten (Vollblut) mittels Hematofluorimeter AVIV 206 gemessen [40]. Die quantitative Messung von sTfR im Serum erfolgte nephelometrisch [40].

	Speicher eisenmangel (Storage ID)	Funktioneller Eisenmangel (NAID)	Eisenmangel- anämie (IDA)
Ferritin	$<12\text{y} : < 15\mu\text{g/l}$ $12-15\text{y} : < 20\mu\text{g/l}$ $>15\text{y} : < 30\mu\text{g/l}$		
ZnPP	Normal	$> 75\mu\text{mol/mHäm}$	
sTfR	Normal	$> 1.55\text{ mg/l}$	
Hb	Normal		$<12\text{y} : < 112\text{ g/l}$ $12-15\text{y} : < 125\text{ g/l (M)},$ $< 120\text{ g/l (F)}$ $>15\text{y} : < 130\text{ g/l (M)},$ $< 120\text{ g/l (F)}$

ZnPP = Zink-Protoporphyrin; sTfR = löslicher Transferrinrezeptor; Hb = Hämoglobin

Tabelle 2: Cutoffs zur Definition von Eisenmangelzuständen

Alter und Geschlecht wurden in den Fragebogen erfasst. BMI z-Scores wurden aufgrund von WHO-Referenzen ausgerechnet (Athleten über 19 Jahre wurden wie 19-Jährige betrachtet) [41]. Es wurde nach Eisensupplementierung (ja/nein) gefragt und ob Multivitaminpräparate mit Eisen eingenommen wurden. Eine fleischlose Ernährung wurde als vegetarisch definiert (ja/nein). Die Sportarten wurden kategorisiert nach Ausdauerbelastung («aerobe» Sportart) mit folgenden Sportarten in dieser Kategorie (Berglauf, Langlauf, Leichtathletik, Orientierungslauf, Radsport, Schwimmen, Ski Alpin, Ski-Orientierungslauf, Triathlon). Das Vorhandensein von Müdigkeit wurde mittels validierten Fragen aus dem «Brief Fatigue Inventory» (BFI) erfasst [42,43]. Weitere

Charakteristik	N	Frauen $<18\text{y}$	Männer $<18\text{y}$	Frauen $\geq 18\text{y}$	Männer $\geq 18\text{y}$	Total
Total	603	26% [157]	30% [180]	11% [68]	33% [198]	100%
Eisensubstitution	67	40% [27]	24% [16]	25% [17]	11% [7]	11%
Vegetarisch	28	43% [12]	7% [2]	32% [9]	18% [5]	5%
Aerobe Sportart	245	19% [47]	27% [64]	24% [59]	30% [74]	41%
ID-Symptome vorhanden	141	38% [53]	27% [38]	15% [22]	20% [28]	23%
CRP $> 10\text{ mg/l}$	12					2%
BMI $[\text{Kg/m}^2]$	509	19.7 (± 0.2)	19.9 (± 0.2)	20.9 (± 0.3)	23.7 (± 0.2)	21.3 (± 3.0)
BMI z-Score	509	-0.20 (± 0.07)	-0.03 (± 0.07)	-0.20 (± 0.08)	0.43 (± 0.06)	0.07 (± 0.8)
Hb $[\text{g/l}]$	598	136.6 (± 0.7)	147 (± 0.8)	138.3 (± 1.0)	154.1 (± 0.7)	145.7 (± 12)
Ferritin $[\mu\text{g/l}]$	601	36.4 (± 2.0)	40.4 (± 1.9)	59.0 (± 5.9)	100.0 (± 4.5)	61.0 (± 52.1)
TfS [%]	590	27.3 (± 0.9)	27.3 (± 0.7)	31.0 (± 1.5)	34.4 (± 1.0)	30.0 (± 12.2)
sTfR $[\text{mg/l}]$	479	1.28 (± 0.02)	1.46 (± 0.02)	1.21 (± 0.03)	1.25 (± 0.02)	1.3 (± 0.27)
ZnPP $[\mu\text{mol/mol Häm}]$	601	64.1 (± 1.4)	62.1 (± 1.4)	63.3 (± 2.1)	52.5 (± 0.9)	59.6 (± 17.3)
Hepcidin $[\text{ng/ml}]$	375	9.2 (± 0.9)	7.3 (± 0.8)	13.2 (± 2.2)	12.1 (± 0.9)	10.2 (± 10.3)
MCH $[\text{pg}]$	599	29.4 (± 0.4)	29.0 (± 0.1)	30.6 (± 0.2)	30.1 (± 0.1)	29.6 (± 1.5)
MCV $[\text{fl}]$	599	92.1 (± 0.4)	90.3 (± 0.3)	95.9 (± 0.6)	93.8 (± 0.3)	92.6 (± 4.7)

* Werte ausgedrückt als Mittelwert \pm SD oder als % (n). F = Frauen, M = Männer
 BMI = Body mass index; Hb = Hämoglobin; TfS = Transferrinsättigung; sTfR = löslicher Transferrinrezeptor; ZnPP = Zink-Protoporphyrin;
 MCV = «mean corpuscular volume»; MCH = «mean corpuscular hemoglobin»

Tabelle 3: Charakteristiken und Eisenstatus der Studienpopulation

mögliche Eisenmangelsymptome wurden mittels Frage nach Kopfschmerzen, Belastungsdyspnoe, Herzstolpern, Bauchbeschwerden, Reizbarkeit, Kribbel-Parästhesien, Lippen- oder Mundwinkelrhagaden, Finger- oder Fussnagelveränderungen, Schluckbeschwerden, Brennen der Zunge, Haarausfall, oder Aphten im Mund erfasst.

Statistik

Alle Werte sind als Mittelwerte und Standardabweichung oder mittels prozentualer Angabe wiedergegeben. Ein Chi2-Test wurde verwendet, um statistische Unterschiede zwischen ID-Stadien für alle unabhängigen kategoriellen Variablen zu testen. Unterschiede der Mittelwerte von kontinuierlichen Variablen wurden mittels unabhängigem T-Test erfasst. Direkte Korrelationen zwischen kontinuierlichen Variablen wurden mittels Pearson-Korrelation getestet. Potenzielle Risikofaktoren für ein klinisch relevantes ID-Stadium (NAID oder IDA) wurden mittels binärer logistischer Regression unter Angabe von *odds ratios* und 95% Konfidenzintervallen geprüft. Hiermit untersuchten wir mögliche Prädiktoren (Alter, Geschlecht, Diät, ID-Symptome, Eisen-

substitution, BMI), die mit einer NAID/IDA (*dependant variable*) vergesellschaftet sind. Alle Analysen wurden mit SPSS (IBM Corp.2016. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) durchgeführt.

Resultate

Tabelle 3 zeigt die Charakteristiken der Studienpopulation und die Mittelwerte der laborchemisch erfassten Eisenparameter aus 603 Blutentnahmen und Fragebogen. Es bestanden 0–5% Fehlwerte für die einzelnen Variablen, häufiger für BMI (16%), sTfR (21%) und Hepcidin (38%). Grund der vermehrten Labor-Fehlwerte waren laborchemische Messprobleme (zu wenig Material, Störfaktoren) und zum Teil die hohen Kosten der Analysen, für BMI die fehlenden Angaben im Fragebogen. 12 Athleten wurden aufgrund eines erhöhten CRP-Werts (>10 mg/l) für die Einteilung in die ID-Stadien und in den Analysen ausgeschlossen.

Tabelle 4 und Abbildung 3 zeigen die Einteilung der Athleten in die ID-Stadien aufgrund der drei verschiedenen diagnostischen Methoden (Ferritin, ZnPP, sTfR). Die Prävalenzen des NAID aufgrund ZnPP (16%) und sTfR (15%) waren vergleich-

Methode (n):	No ID	Storage ID	NAID	IDA
ZnPP (587)	67% [391]	14% [85]	16% [94]	3% [17]
sTfR (474)	67% [318]	14% [68]	15% [71]	3% [17]
Ferritin (589)	77% [454]	20% [118]		3% [17]
«Diagnosche Fallen» der Ferritin-Methode:				
NAID mit normwertigem Ferritin (587) ZnPP-Methode			6% [35]	
NAID mit normwertigem Ferritin (474) sTfR-Methode			5% [25]	
Tiefes Ferritin ohne NAID (587) ZnPP-Methode		14% [83]		
Tiefes Ferritin ohne NAID (474) sTfR-Methode		14% [67]		
*Werte ausgedrückt als % (n). ZnPP = Zink-Protoporphyrin; sTfR = löslicher Transferrinrezeptor; TfS = Transferrinsättigung ID = «Iron deficiency»; NAID = «non anemic ID»; IDA = Eisenmangelanämie				

Tabelle 4: Einteilung in Eisenmangelstadien mit verschiedenen diagnostischen Methoden

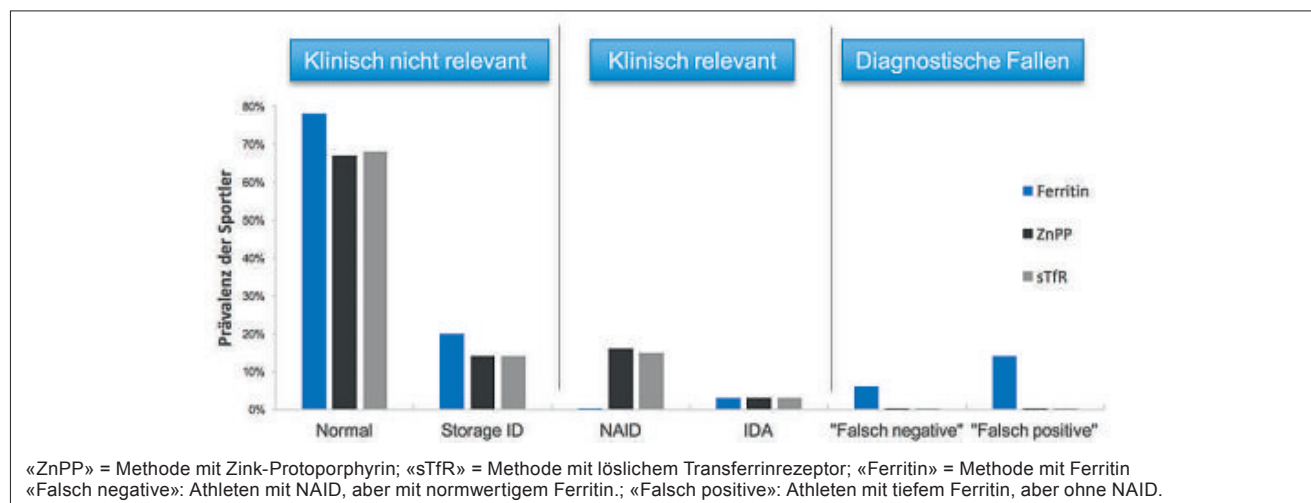


Abbildung 3: Vergleich der verschiedenen diagnostischen Methoden in der Einteilung in ID-Stadien

bar. 19% der Athleten zeigten tiefe Ferritinwerte, und 3% ein IDA. Tabelle 4 zeigt zusätzlich, dass 6% der Athleten mittels ZnPP-Methode und 5% der Athleten mittels sTfR-Methode ein NAID-Stadium aufwiesen mit normalen Ferritinwerten («falsch negativ»). 14% (83 Athleten mit ZnPP-Methode und 67 Athleten mit sTfR-Methode) zeigten hingegen ein tiefes Ferritin, aber kein NAID mit normalen ZnPP- oder sTfR-Werten («falsch positiv»). Die erythrozytären Indices (MCH und MCV) zeigten normale Werte, können aber wegen der relativ langen Transportzeit bis zur Bestimmung nicht verwertet werden.

Jüngere Athleten <18 Jahren und Frauen zeigten ein signifikant höheres Risiko, ein Stadium II/III (NAID oder IDA) als ein Stadium I zu präsentieren (OR Ältere vs. Jüngere 0.6 [CI 0.37–0.87, $p=0.009$]; OR weiblich vs. männlich 1.9 [CI 1.25–2.83, $p<0.005$]). Es bestanden keine signifikanten Korrelationen zwischen ID-Stadien und BMI z-Scores, vegetarischer Ernährung, Eisensubstitution, Müdigkeit (aus BFI), ID-Symptomen (Einzeln oder Gesamt analysiert) nach Adjustierung für Geschlecht und Alter.

Wie in Tabelle 5 dargestellt, fand sich eine statistisch signifikante, direkte Korrelation zwischen CRP und Ferritin (Pearson $r = 0.164$, $p < 0.0005$), aber keine signifikante Korrelation zwischen CRP und ZnPP oder sTfR. Ferritin war negativ korreliert mit sTfR und ZnPP, während sTfR positiv korreliert war mit ZnPP ($r = 0.23$ – 0.27). Innerhalb der Subpopulation mit NAID fand sich eine starke positive Korrelation von ZnPP und sTfR mit einem Pearson Korrelationskoeffizienten von $r = 0.552$ ($p < 0.0005$). Des Weiteren zeigte sich in dieser gezielten Analyse eine signifikante moderate negative Korrelation zwischen Ferritin und sTfR, aber keine solche Korrelation zwischen Ferritin und ZnPP.

Abbildung 4 zeigt die Prävalenz von NAID nach Alter und Geschlecht in Sportarten mit mehr als 10 Athleten.

		sTfR	ZnPP
Total	Ferritin	–0.25a (n=470)	–0.28 ^a (n=590)
	sTfR		0.26 ^a (n=587)
NAID (ZnPP*)	Ferritin	–0.34a (n=69)	–0.12 (n=70)
	sTfR		0.55^b (n=70)
*Ähnliche Werte mit der sTfR-Methode			
^a Moderate Korrelation ($p=0.0005$)			
^b Starke Korrelation ($p=0.0005$)			

Tabelle 5: Pearson Korrelation («r» Koeffizient) zwischen Laborparameter in ID-Stadien

Diskussion

In unserer Vergleichsstudie mit einer nicht randomisierten, so doch relativ grossen Gruppe von Schweizer Sportlern fanden wir verminderte Eisenspeicher ohne Anämie bei 19% der Sportler mittels herkömmlicher Bestimmung von Ferritin und Hämoglobin, sowie einen die Erythropoiese kompromittierenden Eisenmangel (NAID) bei 16 bzw. 15% der Athleten mittels ZnPP- bzw. sTfR-Methode. 3% der Athleten wiesen eine Anämie auf. 5–6% der Athleten mit NAID aufgrund der ZnPP- oder sTfR-Methode zeigten ein normales Ferritin («falsch negativ»), während 14% der Athleten mit zu tiefem Ferritin keinen NAID mit normalem ZnPP oder sTfR präsentierten («falsch positiv»). Erwartungsgemäss wiesen Frauen und jüngere Athleten eine höhere Prävalenz eines Eisenmangels und ein grösseres Risiko daran zu leiden auf. Abgesehen von Alter und Geschlecht fanden sich keinerlei zusätzlichen Voraussageparameter wie Eisenmangelsymptome, eine eisenarme Ernährung oder das Ausüben einer Aus-



Abbildung 4: NAID-Prävalenz bei verschiedenen Sportarten (n) nach Alter und Geschlecht

dauersportart, die einem Arzt helfen könnten, einen klinisch relevanten Eisenmangel (NAID) vorauszusagen. Da der NAID mit einer verminderten sportlichen Leistungsfähigkeit und erhöhter Infektanfälligkeit einhergehen kann, und die klinischen Symptome uns nicht weiterhelfen betreffend Indikation zur Eisensubstitution, sind die Ärzte auf geeignete Labormethoden angewiesen. Aufgrund dieser Studie helfen insbesondere ZnPP oder sTfR, einen klinisch relevanten Eisenmangel mit einer ungenügenden Erythropoese zu diagnostizieren bzw. auszuschliessen und zu verhindern, dass die Sportler unter- bzw. übertherapiert werden.

Die Diagnose eines Eisenmangels ist gerade bei generell erhöhtem Risiko bei Sportlern weder eindeutig noch einfach, da die herkömmliche Methode mittels Hämoglobin und Ferritin diagnostisch vage ist und das intensive Training im Sport oder Entzündungszustände die Laborparameter beeinflussen können. Bei trainingsinduzierten Entzündungszuständen ist Ferritin nicht mehr zuverlässig, und es finden sich falsch normale Werte [18,19,44]. Dies kann die 5–6% der Athleten mit pathologischen ZnPP/sTfR-Werten und normalem Ferritin erklären. Andererseits bedeutet ein tiefer Ferritin-Wert alleine nicht, dass eine eisendefiziente Erythropoese vorliegt, sondern lediglich, dass die Eisenspeicher reduziert sind. 14% der Athleten präsentierten tiefe Ferritin-Werte, aber ZnPP- und sTfR-Spiegel im Normbereich. Die von uns angewendeten neuen diagnostischen Methoden mit ZnPP und sTfR liefern genauere Informationen und ermöglichen eine differenziertere Einschätzung des Eisen-Status der Athleten; sie helfen in der Unterscheidung zwischen Speichereisenmangel ohne kompromittierte Erythropoese (Stadium I bzw. Storage ID) und funktionellem Eisenmangel mit eingeschränkter Erythropoese (Stadium II bzw. NAID). 5–6% der Athleten wurden demzufolge trotz NAID nicht therapiert, während 14% der Athleten aufgrund eines Speichereisenmangels «übertherapiert» wurden.

Trotz dieser genaueren Differenzierungsfähigkeit des Eisenmangels mittels zusätzlicher Bestimmung von ZnPP und/oder sTfR benötigt die Interpretation der Resultate mit den neuen Labor-Parametern jedoch mehr Aufmerksamkeit als die Diagnostik mit Ferritin und Hb. Die unterschiedlichen Halbwertszeiten (Ferritin 7 Tage, ZnPP 2–3 Monate, sTfR 2 Wochen) der verschiedenen Parameter und somit eine unterschiedliche Sensitivität bezüglich der Anpassungsgeschwindigkeit auf Änderungen im Eisenmetabolismus müssen in die Entscheidung einbezogen werden. Beispielsweise können bei einem gesunden Sportler mit hohem ZnPP (NAID) und einem normwertigen Ferritin zwei verschiedene Eisenzustände bestehen; entweder existiert ein NAID mit falsch normalem Ferritin als Folge eines trainingsinduzierten Entzündungszustandes, oder es hat sich in den letzten Monaten (Halbwertszeit des ZnPPs von 2–3 Monaten) ein NAID manifestiert, der aber am Zeitpunkt der Blutentnahme schon behandelt war. Letztere Begebenheit kann auftreten aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Ferritins von 7 Tagen gegenüber einer langen Halbwertszeit des ZnPP von 2–3 Monaten. In diesem Fall würden sich zwei Möglichkeiten des Vorgehens anbieten: Die eine Option wäre eine zusätzliche Bestimmung des sTfR, der bei der kurzen Halbwertszeit des sTfR von 2 Wochen zwischen aktuellen NAID bzw. vorgängigem, aber aktuell nicht mehr vorhandenem NAID würde differenzieren können. Die andere Option wäre, eine Eisensubstitution durchzuführen und das ZnPP nach 3 Monaten Therapie wieder zu bestimmen.

Bei 14% der Athleten dieser Studie fand sich ein tiefes Ferritin mit normwertigem ZnPP, also ein Stadium I des ID. Aufgrund dieser Werte kann nicht herausgefunden werden, ob in Zukunft aus dem Stadium I ein NAID entsteht, oder ob ein Stadium I bestehen bleibt und die Erythropoese des Athleten nie beeinträchtigt wird. In diesem Fall böte sich eine eisenreiche Ernährung oder eine «präventive» orale Eisensubstitution an, oder ein Abwarten und Kontrollieren mittels ZnPP nach 3 Monaten. Vorteil der neuen Methode mittels ZnPP oder sTfR-Bestimmung ist die zusätzliche Information, ob aktuell ein therapiebedürftiger NAID vorliegt (oder vorlag) gegenüber einer simplen Ferritinbestimmung, welche lediglich Auskunft über einen momentan klinisch nicht relevanten Speichereisenmangel gibt. Gerade bei Sportlern mit oft unspezifischen klinischen Zeichen des Eisenmangels aber mit normalem oder grenzwertigem Ferritin-Wert ist ZnPP oder sTfR für die Diagnose sehr hilfreich. Wie bereits erwähnt, verhindert diese zusätzliche Analyse, dass Sportler «unter- bzw. übertherapiert» werden (Tab. 4, Abb. 3).

Ein Vergleich der Resultate zwischen der Bestimmung des Eisenmangels mittels sTfR und ZnPP zeigte, dass beide diagnostischen Methoden vergleichbare Prävalenzen von NAID lieferten. Unterschiedliche Halbwertszeiten und Entstehungsmechanismen müssen jedoch bei der Interpretation berücksichtigt werden. ZnPP könnte theoretisch einen Eisenmangel aufgrund von fehlender Ausschüttung von Eisen nach wiederholten Hecpudin-Bursts durch einen chronischen, trainingsinduzierten Entzündungszustand identifizieren [35]. sTfR wird von diesen Entzündungszuständen bei ausreichendem Eisen in den Geweben hingegen nicht beeinflusst. Diese Theorie wurde bis jetzt nicht erforscht. Die nur mässig bis starke Korrelation ($r=0.55$) von ZnPP und sTfR innerhalb der Gruppe mit NAID zeigt, dass die beiden Laborparameter nicht direkt vergleichbar sind, was aber am ehesten auf dem grossen Unterschied der Halbwertszeiten beruht. Die Aussagekraft von sTfR und ZnPP bezüglich NAID ist jedoch bei gesunden Sportlern vergleichbar, obwohl ZnPP und sTfR sich in einigen Aspekten voneinander unterscheiden. sTfR ist hier sensitiver in der Diagnostik des ID wegen der raschen Anpassungsgeschwindigkeit auf Änderung des Eisenmetabolismus. Es ist jedoch in Phasen erhöhter Erythropoese erhöht [17], was es trotz der idealen Begebenheit, nicht auf Entzündungsprozesse zu reagieren, in seiner Anwendung wieder einschränkt. Die Bestimmung von sTfR ist auch deutlich teurer als die Bestimmung von ZnPP. Ausserdem zeigen sTfR-Referenzwerte eine starke Variabilität zwischen verschiedenen maschinellen Methoden und müssen berücksichtigt werden, was bei der einfachen Methode mittels Hematofluorimeter bei ZnPP nicht der Fall ist. Die Bestimmung des ZnPP bietet sich deshalb als simple, weniger teure Methode an.

Erwartungsgemäss war die Prävalenz des NAID/IDA höher bei Frauen und höher bei Jugendlichen. Der erhöhte Bedarf in den starken Wachstumsphasen mit dem Aufbau des Blutvolumens, der Hämoglobinmasse und der Muskelmasse (die Hämoglobin- und Myoglobinproduktion sind in dieser Altersgruppe deutlich erhöht) [45] oft kombiniert mit einer unausgewogenen Ernährung, sowie bei Frauen Eisenverluste durch die Monatsblutung sowie vermehrt auftretende abnorme Essverhalten, vermögen diese Resultate zumindest zum Teil zu erklären [2]. Die Untersuchung weiterer potenzieller Prädiktoren des Eisenmangels mittels Fragebogen lieferte leider keine hilfreichen Resultate, die uns helfen könnten, klinisch einen normalen oder ungenügenden Eisenspeicher

(Stadium I) von einem NAID zu unterscheiden (Tab. 3). So half die Bestimmung von Eisenmangelsymptomen, insbesondere von Müdigkeit mittels eines validierten Fragebogens (BFI) kaum und zeigte keine signifikante Korrelation zu den ID-Stadien. Dies verwundert nicht, da Müdigkeit und ID-Symptome stark subjektiv und unspezifisch sind gerade bei Sportlern mit hohen Trainingsvolumen, aber auch bei Jugendlichen, die in einer Lebensphase der Transition stecken. Aufgrund des langen Fragebogens ist auch ein nicht vollständiges oder aufmerksames Beantworten der Fragen nicht auszuschliessen. Die Angabe hinsichtlich Einnahme von Eisen- oder Vitamin-Präparaten war häufig inkomplett (unpräzise oder fehlende Dosis, unpräzise Zeit- und Präparatangaben), sodass sich kein Zusammenhang zwischen einer Eisen-Substitution mittels eigentlichen Eisenpräparaten oder eisenhaltigen Multivitaminpräparaten und ID-Stadien zeigte. Nicht ganz ausgeschlossen ist auch die Möglichkeit, dass Risiko-Athleten korrekt substituiert wurden, sodass sie bei der Blutentnahme aufgrund der langen Halbwertszeit von ZnPP und der kurzen Halbwertszeit von Ferritin einen bereits normaleren Eisenzustand (oder lediglich ein Stadium I) hatten.

Je nach Sportart wiesen knapp 10 bis 40% der Sportler ein NAID auf, also mehr als in der vergleichbaren Bevölkerung. Bei der Verteilung von NAID/IDA in den verschiedenen Sportarten (Abb. 4) fällt erwartungsgemäss auf, dass in Sportarten mit jüngeren Sportlern oder mit einem höheren Anteil an Frauen häufiger NAID/IDA zu finden waren. Die Gruppe der Orientierungsläufer, der Judoka, der Rhythmischen Gymnastik sowie der Unihockeyaner zeigte speziell hohe NAID-Prävalenzen von 30–40%. Diese Begebenheit muss aufgrund der kleinen Gruppengrössen und des nicht repräsentativen Kollektivs jedoch mit Vorsicht betrachtet werden. Mit Ausnahme der Unihockeyaner stimmen diese Gruppen mit der Begebenheit überein, dass Ausdauersportarten und solche mit Gewichtslimiten Risikosportarten für einen Eisenmangel aufgrund der vermehrten Blutbildung in der Adoleszenz und aufgrund eines möglichen restriktiven Essverhaltens sind. Beim weiblichen Geschlecht kommen Eisenverluste über die Menstruation sowie unabhängig einer restriktiven Nahrungsaufnahme eine fleischarme oder vegetarische Ernährung dazu [46]. Sportler mit intensiven Trainings könnten aufgrund von wiederholten Hepcidin-Bursts durch einen chronischen, trainingsinduzierten Entzündungszustand mehr betroffen sein [11,37,47]. Zusätzlich können bei Ausdauersportlern als mögliche Ursache Mikroblutungen im Darm eine Rolle spielen [48].

Stärken der Studie sind das Bestehen einer relativ grossen Untersuchungsgruppe, eine zentralisierte und somit einheitliche Auswertung der Laborparameter sowie eine sorgfältige Selektion von vorwiegend validierten Fragebogenerfassungen. Einschränkungen bestehen bei den relativ kleinen Fallzahlen innerhalb der Sportarten, welche die differenzierte Darstellung in Subgruppen (jugendlich-adult, weiblich-männlich) nicht zuliess, und in der unklaren Genauigkeit bei der Beantwortung der Fragebogen. Die Cutoffs von ZnPP und sTfR, um einen Speichereisenmangel von einem NAID zu unterscheiden, sind nicht «in Stein gemeisselt» und bedürfen der Überprüfung in einer Sportlerpopulation. Des Weiteren ist diese Arbeit eine Vergleichsstudie, sodass keine Informationen bestehen über die Kausalität der dokumentierten Zusammenhänge und über den Verlauf.

Aktuelle Empfehlung

Aufgrund der wertvollen Übersichtsarbeit von Clenin et al. [12,17] und den Ergebnissen dieser Studie mit einer hohen Prävalenz eines klinisch relevanten, die Erythropoese kompromittierenden Eisenmangels bei Schweizer Sportlern, und der ungenügenden Eisendiagnostik mittels Ferritin und Hb alleine mit einer relevanten Anzahl von falsch positiven (14%) und falsch negativen (5–6%) NAIDs, empfehlen wir eine erweiterte Eisenmangeldiagnostik bei Schweizer Sportlern unter Zuhilfenahme von ZnPP oder sTfR und sekundär vielleicht von Hepcidin.

Abbildung 5 gibt einen Überblick über das von der Arbeitsgruppe der SGSM vorgeschlagene Vorgehen:

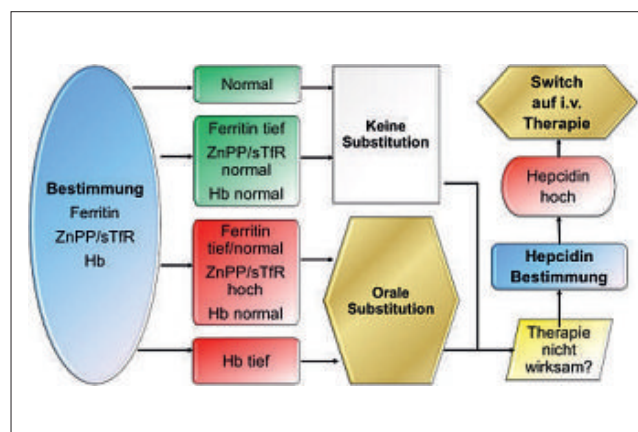


Abbildung 5: Vorschlag des Vorgehens zur ID-Diagnostik

1. Initial würden wir Ferritin, ZnPP oder sTfR, sowie Hb bestimmen.
2. Sportler mit zu hohen ZnPP- oder sTfR-Werten, unabhängig von Ferritin, sollten mit oralem Eisen substituiert werden, während diejenigen mit normalen ZnPP- oder sTfR-Werten beobachtet werden sollten.
3. Sportler mit tiefen Ferritin- und ZnPP- oder sTfR-Werten können profitieren von einer Ernährungsberatung und sollten 3–6 Monate später kontrolliert werden, da diese Konstellation harmlos sein oder in einem NAID enden kann.
4. Die substituierten Sportler sollten nach 3-monatiger Therapie labormässig kontrolliert werden.
5. Besteht weiterhin ein NAID, sollte die Frage nach Compliance der Substitution gestellt werden. War diese nicht vorhanden, kann ein weiterer oraler Therapieversuch gemacht werden. Ansonsten kann überlegt werden, das Hepcidin zu bestimmen. Hiermit könnte ein Eisenmangel aufgrund von wiederholten Hepcidin-Ausschüttungen bedingt durch einen Entzündungszustand, zum Beispiel durch intensives Training, diagnostiziert oder vorsichtiger ausgedrückt, vermutet werden [10,11]. Die Bestimmung von Hepcidin ist aber nicht einfach und sollte nüchtern und aufgrund vom zirkadianen Rhyth-

mus am frühen Morgen erfolgen [49]. Ist dieses erhöht, kann eine iv-Substitution von Eisen in Betracht gezogen werden.

6. Es gibt keine Zweifel, dass alle Sportler mit IDA eisen-substituiert werden sollten. Die empfohlene Dosis ist 40–60 mg elementares Eisen täglich [12,17].

Zukünftige Empfehlung

Während unsere Vergleichsstudie Daten einer Grundlage für ein mögliches Vorgehen bietet, sollte unser vorgeschlagenes Vorgehen mit einer idealerweise randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie überprüft werden. Die Randomisierung könnte anhand von 4 Gruppen (Ferritin hoch-ZnPP hoch, Ferritin hoch-ZnPP tief, Ferritin tief-ZnPP hoch, Ferritin tief-ZnPP tief) in Interventions- bzw. Kontrollgruppe geschehen. Eine grosse Hürde dieses Vorgehens wird sein, genügend Sportler zur Teilnahme zu motivieren und eine ehrliche und valide Compliance hinsichtlich Substitution zu erfassen bzw. zu erreichen. Ein etwas pragmatischeres Vorgehen wäre die genaue Dokumentation des Verlaufs der Laborparameter sowie der Ernährung und Substitution in einem repräsentativen Kollektiv von Schweizer Sportlern.

Dank

Wir möchten Herrn Dr. German Clenin (Sportmedizinisches Zentrum, Ittigen bei Bern) für seine wertvollen und konstruktiven Anregungen bei der Durchsichtung des Manuskriptes sehr herzlich danken.

Korrespondenzadressen

Susi Kriemler
Epidemiology, Biostatistic
and Prevention Institute
University of Zürich
Hirschengraben 84
8001 Zürich
Tel.: +41 44 634 63 20
E-Mail: susi.kriemlerwiget@uzh.ch



Andrea Quadri
Klinik Innere Medizin
Spital Bülach
Spitalstrasse 24
8180 Bülach
E-Mail: andrea-quadri@bluewin.ch



Referenzen

1. Proposed nutrient and energy intakes for the European community: a report of the Scientific Committee for Food of the European community. *Nutr Rev.* 1993;51(7):209-12.
2. Andersson M, Egli IM, Zimmermann MB. Eisenmangel. *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin* 2010. p. 13-8.
3. Schleiffenbaum BE, Schaer DJ, Burki D, Viollier AF, Viollier E, Stettler ER, et al. Unexpected high prevalence of metabolic disorders and chronic disease among young male draftees--the Swiss Army XXI experience. *Swiss Med Wkly.* 2006;136(11-12):175-84.
4. Latunde-Dada GO. Iron metabolism in athletes--achieving a gold standard. *Eur J Haematol.* 2013;90(1):10-5.
5. Sandström G, Börjesson M, Rödger S. Iron deficiency in adolescent female athletes – is iron status affected by regular sporting activity? *Clin J Sport Med.* 2012;22(6):495-500.
6. Dellavalle DM, Haas JD. Iron status is associated with endurance performance and training in female rowers. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(8):1552-9.
7. Reinke S, Taylor WR, Duda GN, von Haehling S, Reinke P, Volk HD, et al. Absolute and functional iron deficiency in professional athletes during training and recovery. *Int J Cardiol.* 2012;156(2):186-91.
8. McClung JP. Iron status and the female athlete. *J Trace Elem Med Biol.* 2012;26(2-3):124-6.
9. Chatard JC, Mujika I, Guy C, Lacour JR. Anaemia and iron deficiency in athletes. Practical recommendations for treatment. *Sports Med.* 1999;27(4):229-40.
10. Peeling P, Sim M, Badenhorst CE, Dawson B, Govus AD, Abbiss CR, et al. Iron status and the acute post-exercise hepcidin response in athletes. *PLoS One.* 2014;9(3):e93002.
11. Sandström G, Rödger S, Jacobsson S, Nelson D, Börjesson M. Increased Level of Serum Hepcidin in Female Adolescent Athletes. *Clin J Sport Med.* 2018;28(2):180-3.
12. Clénin GE. The treatment of iron deficiency without anaemia (in otherwise healthy persons). *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14434.
13. Cippa P. Eisenmangel: Es geht nicht nur um Anämie. In: Krayenbühl P-A, editor. *Schweiz Med Forum* 2014.
14. DellaValle DM. Iron supplementation for female athletes: effects on iron status and performance outcomes. *Curr Sports Med Rep.* 2013;12(4):234-9.
15. Krayenbühl PA, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood.* 2011;118(12):3222-7.
16. Herklotz R. Labordiagnose von Eisenstoffwechselstörungen. In: A. H., editor. *Schweiz Med Forum* 2010.
17. Clénin G, Cordes M, Huber A, Schumacher YO, Noack P, Scales J, et al. Iron deficiency in sports - definition, influence on performance and therapy. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14196.
18. Schumacher YO, Schmid A, König D, Berg A. Effects of exercise on soluble transferrin receptor and other variables of the iron status. *Br J Sports Med.* 2002;36(3):195-9.
19. Peeling P, Dawson B, Goodman C, Landers G, Wiegerinck ET, Swinkels DW, et al. Effects of exercise on hepcidin response and iron metabolism during recovery. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2009;19(6):583-97.
20. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1563-9.
21. Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S, Wieringa FT, Northrop-Clewes CA, McCabe GP. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):546-55.
22. Organization WH. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. World Health Organization; 2001.
23. Herklotz R. Referenzbereiche in der Hämatologie. In: Lüthi I, Ottiger C, Huber A, editors. *Ther Umsch* 2006.
24. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol.* 2013;161(5):639-48.
25. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1 Suppl 1:S4-8.
26. Labbé RF, Vreman HJ, Stevenson DK. Zinc protoporphyrin: A metabolite with a mission. *Clin Chem.* 1999;45(12):2060-72.

27. Myers B, Walker A, Davies JM. The utility of the zinc-protoporphyrin assay as an initial screen for iron-deficient erythropoiesis. *Hematol J*. 2002;3(2):116-7.
28. Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, Hehlmann R. Central role of zinc protoporphyrin in staging iron deficiency. *Clin Chem*. 1994;40(5):768-73.
29. Harthoorn-Lasthuizen EJ, van't Sant P, Lindemans J, Langenhuijsen MM. Serum transferrin receptor and erythrocyte zinc protoporphyrin in patients with anemia. *Clin Chem*. 2000;46(5):719-22.
30. Harthoorn-Lasthuizen EJ, Lindemans J, Langenhuijsen MM. Zinc protoporphyrin as screening test in female blood donors. *Clin Chem*. 1998;44(4):800-4.
31. Magge H, Sprinz P, Adams WG, Drainoni ML, Meyers A. Zinc protoporphyrin and iron deficiency screening: trends and therapeutic response in an urban pediatric center. *JAMA Pediatr*. 2013;167(4):361-7.
32. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta*. 2003;329(1-2):9-22.
33. Flesland O, Eskelund AK, Flesland AB, Falch D, Solheim BG, Seghatchian J. Transferrin receptor in serum. A new tool in the diagnosis and prevention of iron deficiency in blood donors. *Transfus Apher Sci*. 2004;31(1):11-6.
34. DellaValle DM, Haas JD. Impact of iron depletion without anemia on performance in trained endurance athletes at the beginning of a training season: a study of female collegiate rowers. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2011;21(6):501-6.
35. Labbé RF, Dewanji A. Iron assessment tests: transferrin receptor vis-à-vis zinc protoporphyrin. *Clin Biochem*. 2004;37(3):165-74.
36. Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(2):394-400.
37. Roecker L, Meier-Buttermilch R, Brechtel L, Nemeth E, Ganz T. Iron-regulatory protein hepcidin is increased in female athletes after a marathon. *Eur J Appl Physiol*. 2005;95(5-6):569-71.
38. Kong WN, Gao G, Chang YZ. Hepcidin and sports anemia. *Cell Biosci*. 2014;4:19.
39. Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, Bennett MT, Rehu M, Gasior GH, et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol*. 2011;86(11):923-7.
40. Aarau K. Laborhandbuch <https://www.ksa.ch/zentren-kliniken/labor-medicin/2016>
41. WHO. Growth reference 5–19 years. <http://www.who.int/growthref/2007>
42. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*. 1999;85(5):1186-96.
43. Radbruch L, Sabatowski R, Elsner F, Everts J, Mendoza T, Cleeland C. Validation of the German version of the brief fatigue inventory. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25(5):449-58.
44. Voss SC, Alsayrafi M, Bourdon PC, Klodt F, Nonis D, Hopkins WG, et al. Variability of serum markers of erythropoiesis during 6 days of racing in highly trained cyclists. *Int J Sports Med*. 2014;35(2):89-94.
45. Mesías M, Seiquer I, Navarro MP. Iron nutrition in adolescence. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013;53(11):1226-37.
46. Robinson-O'Brien R, Perry CL, Wall MM, Story M, Neumark-Sztainer D. Adolescent and young adult vegetarianism: better dietary intake and weight outcomes but increased risk of disordered eating behaviors. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(4):648-55.
47. Peeling P. Exercise as a mediator of hepcidin activity in athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2010;110(5):877-83.
48. Weaver CM, Rajaram S. Exercise and iron status. *J Nutr*. 1992;122(3 Suppl):782-7.
49. Troutt JS, Rudling M, Persson L, Ståhle L, Angelin B, Butterfield AM, et al. Circulating human hepcidin-25 concentrations display a diurnal rhythm, increase with prolonged fasting, and are reduced by growth hormone administration. *Clin Chem*. 2012;58(8):1225-32.